

Mise au point 2006 sur les médicaments de la Fibromyalgie de l'Adulte en France

Service d'Information Médical du Laboratoire de Rhumatologie Appliquée

En absence de traitement étiologique avéré, les médecins disposent actuellement en médecine officielle allopathique de traitements symptomatiques et de traitements dits physiopathogéniques par le fait qu'ils interagissent avec les dérèglements constatés ou supposés chez les patients fibromyalgiques.

Les traitements en **rouge** sont les plus classiquement utilisés par les professionnels, en **rouge souligné** ceux qui sont de plus recommandés par l'EULAR en 2006.

Les médicaments sont exprimés en **DCI** (dénomination commune internationale : nom chimique du principe actif) par obligation légale.

Le niveau de preuve est variable et la tolérance assez moyenne pour certains ce qui incite un grand nombre de patients à s'intéresser aux **thérapies dites alternatives** supposés efficaces mais en général non prouvées selon les règles de la médecine basée sur les preuves (EBM) mais non nocives pour la plupart.

« **L'absence de preuve n'étant pas la preuve de l'absence d'effet** », un recensement de ces traitements alternatifs sera proposé ultérieurement.

Traitements symptomatiques

Antalgiques : (antidouleurs)

Le **paracétamol** (palier 1 OMS) reste un traitement de choix du symptôme douleur bien qu'insuffisant chez certains patients, il mérite d'être utilisé seul jusqu'à la dose maximale tolérée de 4 g par jour en absence de ses contre indications habituelles (allergie, insuffisance hépatique ...) ou en association à d'autres antalgiques.

Le **tramadol** de par sa double action originale antalgique centrale sur les récepteurs opioïdes de type μ et l'inhibition de la recapture des monoamines noradrénaline et sérotonine impliquées dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale, possède une place à part pour les experts des recommandations européennes. Il existe un choix de dosage permettant une titration individualisée. Cependant il peut apparaître rapidement chez certains patients une intolérance à type de vomissements, somnolence, sudation excessive, confusion imposant l'arrêt de la molécule. Les doses faibles en goutte sont hors AMM chez l'adulte mais parfois utiles.

L'association tramadol paracétamol est également intéressante de par l'effet de synergie de doses plus faibles des 2 principes actifs.

Les **opioïdes faibles (palier 2 OMS)** sont tout à fait justifiés en absence d'effet du palier 1 mais non exempts parfois d'effets secondaires sur le transit digestif et la vigilance tant

pour le paracétamol codéiné que le paracétamol caféiné opium (traces) ou le paracétamol dextropropoxyphène .

Le palier 2+ (buprénorphine) et le palier 3 OMS (morphine) ne sont pas souhaitables en raison du respect des recommandations de Limoges du CEDR de la SFR le risque d'addiction étant réel et les effets secondaires quasi constants pour ce type de pathologie .

La calcitonine de saumon en sous cutané de par ses propriétés antalgiques a été proposée mais n'a pas démontré d'amélioration significative avec des effets secondaires (nausées, vomissements, flush ...) faisant rejeter cette option thérapeutique dans ce syndrome.

Ains : (anti inflammatoires non stéroïdiens = non cortisoniques)

En première intention **l'ibuprofène** le moins anti inflammatoire et le plus antalgique des AINS en vente libre à 200 mg par prise malgré le risque d'accident hémorragique associé à l'aspirine et aux autres AINS (l'association de 2 AINS est formellement interdite) est utile pour soulager les patients fibromyalgiques en prise intermittente . Par ailleurs, il semble potentialiser l'effet des anxiolytiques.

Le **naproxène 220 mg** à faible dose possède un profil voisin et des risques identiques ... Les autres AINS n'ont pas de justificatif dans une pathologie non inflammatoire même lors des fluctuations symptomatiques et exposent aux risques de cette famille (digestifs gastro-intestinaux , cardiovasculaires et rénaux en emploi prolongé)

Anesthésiques :

Il existe un accord professionnel pour l'usage raisonné intermittent **d'injections d'anesthésiques locaux (avec ou sans corticoïdes locaux) aux sites douloureux référents** en cas de contractures rebelles (trapezalgies , pygalgies) . Mais cette pathologie douloureuse diffuse bilatérale ne saurait se suffire de soins locaux.

La **kétamine en perfusion hospitalière** par son mode d'action sur les récepteurs NMDA impliqués dans la transmission de la douleur nociceptive est parfois proposée mais d'effet non durable et assez mal tolérée (céphalées).

Antidépresseurs :

On distingue :

-ADTC: antidépresseurs tricycliques

L'**amitriptyline** à dose faible douée d'effet antalgique indépendant de son action antidépressive reste **le traitement de référence** mais possède un effet surtout sur le sommeil davantage que sur les douleurs .Les effets secondaires sont bénins plus souvent gênants que dangereux (rare syndrome sérotoninergique) à type de bouche sèche , constipation,somnolence diurne matinale réversibles et dose dépendants .Néanmoins, la profession lui reconnaît un phénomène d'échappement dans le temps .

Les autres ADTC ne semblent pas avoir d'efficacité dans le FMS
clomipramine , imipramine, amoxapine, dosulépine, trimipramine, doxépine.

-IRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

La **fluoxétine** mieux tolérée que les ADTC est plus active sur la fatigue que sur les autres symptômes. Ainsi, certains médecins proposent **l'association fluoxétine le matin et amitriptyline le soir**.

Le citalopram, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram ne semblent pas statistiquement (mais parfois individuellement) efficaces dans le FMS mais utiles en cas de syndrome dépressif associé.

-AD mixtes: inhibiteurs à la fois de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Sont à l'essai le **milnacipran**, la **venlafaxine** plus utilisés pour leur effet antidépresseurs si syndrome dépressif associé au FMS

-et aux USA la **Duloxétine** AD dopaminergique.

-IMAO :

IMAO de type A :le **Moclobemide** d'emploi délicat compte tenu des contre indications absolues avec le tramadol , les triptans (traitement habituel des crises migraineuses fréquentes dans la population féminine) et des contre indications relative avec les ADTC et AD mixtes en raison du risque de syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation.

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

IMAO non sélectifs : n'ont pas leur place dans ce type de pathologie

IMAO sélectifs B (sélégiline) sans indication dans le FMS , formellement interdit également avec le tramadol et les AD serotoninergiques, il est utilisé dans la maladie de parkinson pour potentialiser l'effet de la dopaminothérapie .

Anxiolytiques : (tranquillisants)

Les plus étudiés et recommandables dans le FMS sont l'**alprazolam** et le **bromazépam** dont les effets sont potentialisés par l'ibuprofène ou le ténoxiam .Cependant ces thérapies de type benzodiazépines perturbent l'architecture du sommeil, peuvent induire des troubles de mémorisation et une dépendance .En ce sens, leur emploi doit être limité dans le temps et étudié au cas par cas.

Il en est de même du **clonazépam** largement utilisé sous forme de gouttes pour son efficacité sur le sommeil mais il présente un risque non négligeable d'accoutumance et de dépendance.

Myorelaxants :

Le **thiocolchicoside** est un analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, le thiocolchicoside se comporte comme un myorelaxant, il supprime ou atténue considérablement la contracture d'origine centrale. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux .Le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant avec une affinité sélective de type agoniste du thiocolchicoside pour les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ainsi que des propriétés agonistes glycinergiques.

Il n'altère pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire. Comme toute thérapie médicamenteuse possibilité d'allergies et parfois diarrhée par accélération du transit intestinal réversible à la réduction de la dose journalière (effet dose dépendant).

Le **tetrazepam** appartient à la classe des benzodiazépines et a une activité myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore. Comme toute benzodiazépine, il expose à un risque réel de dépendance physique et psychique et mérite d'être utilisé dans le FMS en cure courte.

Le **méthocarbamol** myorelaxant d'action centrale est assez bien toléré : somnolence surtout à doses élevées, rarement des réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), douleurs digestives si prise hors des repas. Le méthocarbamol peut être responsable de la modification de la couleur des urines (brun-noir ou verte).

La **cyclobenzaprine** (USA) non commercialisé en France de la classe des tricycliques, seul ou en association à l'ibuprofène, est très largement utilisé outre Atlantique.

Neuroleptiques :

En règle non utilisés dans cette pathologie non psychotique, néanmoins dans certains cas particuliers et pour une durée limitée certains NL sédatifs (**sulpiride**) peuvent aider des patients très anxieux rebelles aux thérapies habituelles .

Psychostimulant divers et composés polyvitaminés:

Ils ne peuvent tous être cités et n'ont pas de spécificité de prescription dans le cadre du FMS mais les plus employés pour lutter contre la fatigue sont la sulbutiamine et diverses associations de vitamines et oligoéléments (vit C E A Zn sélénium), vit C vit PP B6 et ATP et des complexes de probiotiques vitamines , oligoéléments ...

Anticonvulsivants :

Indépendamment de leur effet antiépileptique, ces molécules sont employées dans les syndromes douloureux chroniques où l'on suspecte un mécanisme neuropathique central, ce qui est le cas de la fibromyalgie. Ces traitements ont fait l'objet d'études dans le FMS où l'efficacité constatée se fait au prix d'effets secondaires fréquents.

La **gabapentine** est apparentée au GABA (acide gamma-aminobutyrique) par sa structure, mais son mode d'action est différent de celui des autres agents agissant sur les synapses GABAergiques .

La **prégabaline** se lie à une sous-unité alpha2-delta des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, déplaçant fortement la [³H]-gabapentine. A des doses de 450 mg par jour a une efficacité sur un grand nombre de critères mais au prix de troubles de vertiges et de somnolence. Le patient doit en être informé compte tenu du retentissement sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement.

Hypnotiques :

En raison des liens étroits entre l'état douloureux diffus et les troubles du sommeil dans le FMS, des agents pharmacologiques hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ont été testés.

Parmi eux, deux molécules (zopiclone et du zolpidem) semblent apporter un intérêt surtout sur la phase d'endormissement (hypnagogie), le nombre de réveils nocturnes et l'impression d'énergie diurne. Ces effets sont associés à un profil électro-encéphalographique caractéristique, différent de celui des benzodiazépines classiques. Les études d'enregistrement du sommeil ont montré qu'ils diminuent le stade I, prolongent le stade II, respectent ou prolongent les stades de sommeil profond (III et IV) et respectent le sommeil paradoxal.

La **zopiclone** appartient à la famille chimique des cyclopyrrolones et est apparentée à la classe des benzodiazépines.

Le **zolpidem** est une imidazopyridine hypnotique apparentée aussi aux benzodiazépines. Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous-type oméga 1 du récepteur central GABA-OMEGA (ou BZ1).

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient. Il faut prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

Antihistaminique :

L'**alimémazine**, antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, se caractérise par un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale. Sous forme de gouttes et pour des durées courtes, il peut améliorer un sommeil fortement altéré. Contre indiqué en cas de glaucome à angle fermé en raison de ses effets anticholinergique.

Traitements physiopathogéniques

-Antagonistes des récepteurs de la sérotonine :

La ritansérine bloqueur des récepteurs 5 Hydroxy Tryptamine de type 2 n'est pas disponible en France et n'a pas démontré d'efficacité dans le FMS contre placebo.

Le **tropisétron** antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine sert à la prévention et au traitement des nausées ou vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique émétisante chez l'adulte. Ce traitement d'exception, hors AMM dans le FMS a montré des effets sur les douleurs dans des études à court terme.

-Agonistes dopaminergiques Récepteurs D2 D3 :

Le **Pramipexole** est un traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos sévères. Il n'a pas d'AMM dans le FMS. Les patients

doivent être informés du risque d'accès anarchiques de sommeil diurnes et d'hypotension artérielle.

Le **Ropinirole** est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum. Il est proposé surtout dans le syndrome des jambes sans repos ou impatiences nocturnes, remboursé que dans les formes très sévères et sous condition que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil. Il expose aux mêmes risques d'accès de sommeils diurnes d'apparition soudaine.

-**L'acide malique** corrigerait les perturbations du métabolisme aérobie musculaire en intervenant dans la synthèse de l'ATP mitochondrial associé au magnésium, cependant ce produit non toxique n'a pas bénéficié d'études contre placebo.

-**L'hormone de croissance** (GH : Growth hormone) est impliquée dans la réparation des cellules musculaires (myocytes) surtout lors des phases de sommeil profond (de type IV). Dans des sous groupes de fibromyalgie avec abaissement du taux d'IGF-1 sérique, des injections sous cutanées de GH apportent une amélioration des scores myalgiques et de la qualité de vie. Le coût très élevé de ce traitement et les résultats modestes ne permettent pas de considérer ce traitement comme *LE traitement* du FMS.

-les études testant l'efficacité du **5 HydroxyTryptophane** (précurseur de la sérotonine) sont malheureusement de méthodologie contestable.

-La **S-adenosyl methionine (S-AdoMet)** coenzyme intervenant dans le métabolisme des acides aminés soufrés (l'ATP sert de donneur d'adénosine et d'énergie) est plus efficace que le placebo dans le FMS contre les points douloureux et les troubles dépressifs.

-**L'oxybate de sodium** utilisé dans les états de narcolepsie et cataplexie n'a pas sa place dans le traitement du FMS compte tenu de ses règles de prescriptions très encadrées.

Le FMS est un syndrome complexe d'étiologie incertaine, apparaissant hétérogène quant à sa population et de fréquence croissante justifiant de multiples approches thérapeutiques qui peuvent surprendre mais dont les principes sont basés sur la constatation d'un dérèglement central des voies de la douleur où interviennent divers neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline).

Les médicaments en raison d'une efficacité modérée ou partielle ne peuvent prétendre à eux seuls résumer la prise en charge du FMS qui doit intégrer des **moyens non pharmacologiques** sédatifs, relaxants et de reconditionnement physique ainsi qu'une **approche psychologique et socioprofessionnelle** si nécessaire.

SIM du LABRHA
02-01-2007